

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-106016**

(43)Date of publication of application : **16.05.1987**

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/35

// C07D311/34

---

(21)Application number : **60-245508**

(71)Applicant : **YAMANOUCHI  
PHARMACEUT CO LTD  
OGAWARA HIROSHI**

(22)Date of filing :

**01.11.1985**

(72)Inventor : **WATANABE SHUNICHI  
KOBORI MASATO  
ITO TOKUKI  
OGAWARA HIROSHI**

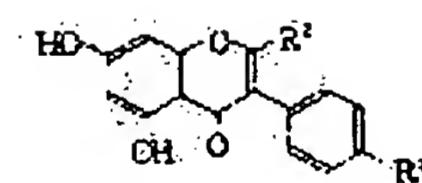
---

**(54) IMMUNO-SUPPRESSOR**

**(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To provide an immuno-suppressor containing a specific isoflavone compound as an active component, having low toxicity and excellent immuno-suppressing activity and useful for the remedy and the prevention of relapse of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.

**CONSTITUTION:** The isoflavone compound of formula (R1 is OH or methoxy; R2 is H, carboxyl or ethoxycarbonyl) is used as an immuno-suppressing agent. Concrete examples of the compound are 5,7,4'-trihydroxyisoflavone, 5,7-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone-2-carboxylic acid, etc. The compound of formula has excellent immuno-suppressing activity and is useful for the remedy and prevention of relapse of human autoimmune diseases such as chronic active hepatitis, osteoporosis, etc. It is administered orally or parenterally at a dose of usually 200W1,000mg/day.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-106016

⑮ Int.Cl.<sup>4</sup>A 61 K 31/35  
// C 07 D 311/34

識別記号

ABB

庁内整理番号

6640-4C

⑯ 公開 昭和62年(1987)5月16日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑰ 発明の名称 免疫抑制剤

⑲ 特願 昭60-245508

⑳ 出願 昭60(1985)11月1日

㉑ 発明者 渡辺俊一 大宮市大字蓮沼869-3

㉑ 発明者 小堀正人 東京都板橋区蓮根3-16-1

㉑ 発明者 伊藤徳樹 岩槻市大字黒谷1017-12

㉑ 発明者 小河原宏 東京都文京区湯島2-33-9

㉑ 出願人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

㉑ 出願人 小河原宏 東京都文京区湯島2-33-9

㉑ 代理人 弁理士 藤野清也 外1名

## 明細書

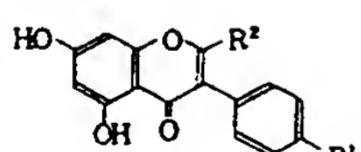
ラボン-2-カルボン酸を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

## 1. 発明の名称

免疫抑制剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式



(式中、R¹は水酸基またはメトキシ基を

R²は水素原子、カルボキシ基

またはエトキシカルボニル基

を意味する。)

で示されるイソフラボン化合物を有効成分とする免疫抑制剤

2. 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボンを有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

3. 5, 7-ジヒドロキシ-4'-メトキシイソフ

## 4. 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-

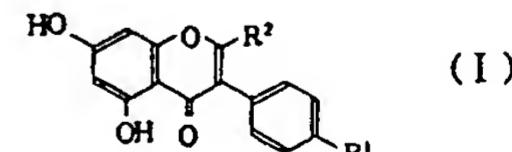
-カルボン酸を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

## 5. 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-カルボン酸のエチルエステルを有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、一般式



(式中、R¹は水酸基またはメトキシ基を

R²は水素原子、カルボキシ基

またはエトキシカルボニル基

を意味する。)

で示されるイソフラボン化合物を有効成分とする免疫抑制剤に関する。

## (従来の技術)

上記一般式(I)で示される化合物は、R<sup>1</sup>が水酸基であるもの全部およびR<sup>1</sup>がメトキシ基でR<sup>2</sup>がカルボキシ基であるものは、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー (J. Chem. Soc.) 3447 頁, 1951 年および同 1852 ~ 1859 頁, 1953 年に記載されている化合物である。前者の文献によれば、上記化合物(I)において、R<sup>1</sup>が水酸基でR<sup>2</sup>が水素原子である化合物はゲニステインと呼ばれており、弱いエストロジエン作用を有することが報告されている。また、後者の文献は、イソフラボン化合物の新しい合成方法を報告しているもので、イソフラボン化合物の薬理作用、特に免疫抑制作用については全く述べていない。

## (発明の作用および効果)

本発明者等は、上記一般式(I)で示される化合物について、新たに免疫抑制作用を見出し、本発明を完成したものである。

以下、化合物(I)の免疫抑制作用、毒性等について述べる。

血斑数(1)(抗体産生細胞数)を数えることにより行う。

対照として、被検化合物非投与マウスについて、同様に溶血斑数(口)を数えた。

## 結果:

## 化合物(I)の抑制率

被検化合物	1回投与量(mg/kg)	抗体産生抑生率(%)
化合物 A	5	64.8
	25	41.5
化合物 B	5	-
	25	64.3
化合物 C	5	67.3
	25	-
化合物 D	5	45.3
	25	69.4

## 注:

$$(1) \text{ 抑制率} = \frac{(口) - (1)}{(口)} \times 100$$

(ii) 化合物 A : 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン (一般式中、R<sup>1</sup>が水酸基でR<sup>2</sup>が水素原子の化合物)

について説明する。

## ① 免疫抑制作用

## 測定方法:

5週令の ddY 雄マウスの腹腔内に  $4 \times 10^8$  個の羊赤血球 (日本生物材料センター製) を注射して該マウスを免疫し、その免疫の前後 2 日間に亘り、1日1回計4回被検化合物(I)の0.5% メチルセルロース (信越化学製) 懸濁液を投与した。免疫5日後にマウスを殺して脾臓を取り出し、脾臓中の抗体産生細胞数を検出した。検出は、カニンガム (Cunningham) の方法 [カニンガム エー・ジャー・ネーチャー 207 卷, 1106 頁, 1965 年, (Cunningham A.J., Nature, 207, 1106, (1965)) ] に従つて、被検脾臓細胞をイーグル MEM 培地 (日本製薬製) で希釈した細胞浮遊液に羊赤血球とモルモット補体を加えて混合し、これをカニンガム チャンバーに入れて両端をパラフィンで封じたのち、37°C のインキュベーター内に 90 分間静置し、チャンバー内にみられる溶

(iii) 化合物 B : 5, 7-ジヒドロキシ-4'-メトキシイソフラボン-2-カルボン酸 (一般式中、R<sup>1</sup>がメトキシ基でR<sup>2</sup>がカルボキシ基の化合物)

(iv) 化合物 C : 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-カルボン酸 (一般式中、R<sup>1</sup>が水酸基でR<sup>2</sup>がカルボキシ基の化合物)

(v) 化合物 D : 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-カルボン酸エチルエステル (一般式中、R<sup>1</sup>が水酸基でR<sup>2</sup>がエトキシカルボニル基の化合物)

## ② 毒性

ddY 系マウスを用い、化合物 A は 500 mg/kg を腹腔内に単回投与し、化合物 B, C は夫々 1 日 25 mg/kg を 4 日間腹腔内に注射し、化合物 D は 1 日 25 mg/kg を 18 日間皮下に注射したが、死亡例はなかった。

以上の測定結果より、化合物(I)は、すぐれた免疫抑制作用を有しており、しかも毒性も低いので、ヒトの免疫疾患、たとえば慢性関節リウマチ、全身性エリセマトーデス、慢性活動性肝炎、骨粗鬆症等の自己免疫疾患の治療および再発予防のための薬剤として有用である。

本発明の免疫抑制剤の臨床投与量は活性成分として、通常成人で1日当り200~1,000mgであり、これを1~4回に分けて投与する。投与量は患者の状態や年令等、個々の場合に応じて適宜調節される。本発明の免疫抑制剤は単独で治療に供されるほか、他の免疫調節剤又は免疫抑制剤と併用される。他の併用剤としては、たとえばクレスチン、BCG、ビシバニール、レンチナン、ベスタチン、レバミゾール、金製剤、D-ペニシラミン、インターフェロン、インターロイキン、サイモボエチン、ターグロブリンなどの免疫調節剤、アザチオプリン(イムラン)、シクロヘキシミド(エ

ンドキサン)、メトレキセート、サイクロスボリン、ステロイド等の免疫抑制剤が挙げられる。

これらの薬剤と併用する場合の投与量は本発明の薬剤1に対し、併用薬剤0.001~10程度が適当である。

本発明の薬剤の投与は、経口剤(錠剤、カプセル剤、液剤)あるいは非経口剤(直腸投与製剤、注射剤、ペレット)の製剤形態で行なわれる。これ等の製剤は、任意慣用の製剤用担体あるいは賦形剤を通常の方法によって配合された組成物として調製される。この際使用される担体あるいは賦形剤は、一般的に用いられるもので良く、たとえば、錠剤の場合、水、ブドウ糖、乳糖、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、でん粉ベースト、マグネシウムトリシリケート、タルク、トウモロコシでん粉、ゲラチン、コロイドシリカ、馬鈴薯でん粉、尿素等が利用できる。また液剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップ

ブ、エリキシル剤であってもよく、これらは通常の方法で調製される。直腸投与のためには、坐剤用組成物として提供され、基剤としては、通常用いられるもの、たとえばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、ウイテグゾル<sup>®</sup>(ダイナミットノーベル社製)等を使用できる。

特許出願人  
山之内製薬株式会社  
小河原 宏